N° 77

ESSAI SUR LES ACCIDENTS

DE LA

SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPHTÉRIQUE

CHEZ L'ENFANT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 Juillet 1909

PAR

Marcel PHELINE

Né à Pise (Italie), le 1er janvier 1883

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand Fabre et Quai du Verdanson

1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻) . . . . . DOYEN
SARDA . . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale	MM.	GRASSET (✻). Chargé de l'enseign[t] de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale		TEDENAT (✻).
Thérapeutique et matière médicale. . . .		HAMELIN (✻)
Clinique médicale		CARRIEU.
Cliniquedes maladies mentales et nerv.		MAIRET (✻).
Physique médicale.		IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.		GRANEL.
Clinique chirurgicale.		FORGUE (✻).
Clinique ophtalmologique.		TRUC (✻).
Chimie médicale.		VILLE.
Physiologie.		HEDON.
Histologie		VIALLETON
Pathologie interne		DUCAMP.
Anatomie.		GILIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthop.		ESTOR.
Microbiologie		RODET.
Médecine légale et toxicologie		SARDA.
Clinique des maladies des enfants		BAUMEL.
Anatomie pathologique		BOSC.
Hygiène.		BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales . .		RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale.		VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM.	VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .		VIRES, agrégé.
Pathologie externe		LAPEYRE, agr. lib.
Clinique gynécologique.		DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.		PUECH, Prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires		JEANBRAU, agr.
Clinique d'oto rhino-laryngologie		MOURET, Prof. adj.
Médecine opératoire.		SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. SOUBEYRAN	MM. LEENHARDT
VIRES	GUERIN	GAUSSEL
VEDEL	GAGNIERE	RICHE
JEANBRAU	GRYNFELTT Ed.	CABANNES
POUJOL	LAGRIFFOUL.	DERRIEN

M. IZARD, *secrétaire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. BAUMEL, *président.* | LAGRIFFOUL, *agrégé.*
CARRIEU, *professeur.* | LEENHARDT, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A LA MEMOIRE CHÉRIE DE MA SŒUR

MARCEL PHÉLINE.

A MA GRAND'MÈRE.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Gage de reconnaissance et d'affection pour tout le bien qu'ils nous ont fait.

A MON FRÈRE

ÉTUDIANT ÈS LETTRES

Hommage affectueux de son meilleur ami.

MARCEL PHÉLINE.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAUJOUX

CHEF DE CLINIQUE DE MÉDECINE INFANTILE A LA FACULTÉ

Témoignage de gratitude pour la bienveillance qu'il nous a témoignée durant notre séjour à Montpellier.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAUMEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE DE MÉDECINE INFANTILE

Qui nous fit le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

MARCEL PHÉLINE.

ESSAI SUR LES ACCIDENTS

DE LA

SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPHTÉRIQUE

CHEZ L'ENFANT

MISE AU POINT

Dans l'histoire contemporaine de la diphtérie, il y a trois dates qui font époque : la découverte de l'agent pathogène, celle de sa toxine, la publication des premiers résultats obtenus par la sérothérapie.

En 1883, Klebs découvre dans les fausses membranes un bâtonnet. Dans quelques cas de diphtérie vraie, Lœffler isole ce même bacille, le cultive hors de l'organisme et parvient à reproduire, par son inoculation, la diphtérie et tous ses accidents.

En 1888 et 1889, Roux et Yersin la trouvent dans tous les cas de diphtérie, et, chose pour le moins aussi importante, ils retirent de ses cultures un poison qui, injecté, détermine les mêmes accidents, et en particulier les paralysies, qu'aurait provoqués l'inoculation d'une culture de bacilles de Klebs-Lœffler. En 1890, Behring et Kitasato démontrent l'existence, dans le sérum sanguin des animaux vac-

cinés contre la diphtérie, d'une substance qui, injectée à des animaux non immunisés, leur permet de résister avec succès à cette maladie. La sérothérapie était, dès lors, bien près d'entrer dans le domaine de la thérapeutique courante.

En effet, quatre ans après, lors du Congrès de Buda-Pesth, Roux, Martin et Chaillou annonçaient les résultats qu'ils venaient d'obtenir avec leur sérum antidiphtérique. A en juger par la statistique publiée dans les Annales de l'Institut Pasteur, les résultats étaient des plus encourageants. Pendant les années 1890, 1891, 1892 et 1893, la mortalité dans le service spécial de l'hôpital des Enfants-Malades, était des plus élevées. Sur 3971 entrées, il y avait eu 2.029 décès, soit une moyenne bien proche de 52 p. 100, et encore faut-il admettre que tous les malades aient eu du Loeffler, ce qui est bien peu probable.

Du 1er février au 24 juillet 1894, dans ce même service, entraient 448 enfants atteints de diphtérie ou simplement suspects. L'emploi du sérum de Roux faisait tomber la mortalité à 24,5 p. 100, soit un gain de 27,5 p. 100. Ces résultats étaient dus au sérum antidiphtérique et à lui seul, car toutes les conditions étaient demeurées les mêmes et le traitement local n'avait pas été modifié : collutoire à l'acide salicylique et lavages à l'eau boriquée. Pendant cette même période de six mois, à l'hôpital Trousseau, où le traitement par la méthode de Roux n'était pas encore appliqué, la mortalité approchait de 60 p. 100.

Néanmoins, on doit faire remarquer que la proportion des décès est un peu plus élevée, et Roux le reconnaît lui-même, car si sur 448 cas il n'y a eu que 109 décès, il faut déduire un certain nombre d'enfants qui entrés comme suspects de diphtérie, n'avaient pas des bacilles de Lœf-

fier dans leurs fausses membranes, et ceux qui ont succombé avant que toute espèce de traitement ait été instituée. Dans ces conditions, on peut évaluer le nombre des diphtéries vraies à 300 environ. Quoi qu'il en soit, la proportion des guérisons était des plus remarquables puisque de 52 p. 100, moyenne générale de l'année aux Enfants Malades, et 60 p. 100, moyenne des mois d'hiver à Trousseau, le nombre des décès descend à 26 p. 100.

La méthode employée était celle appliquée habituellement et que nous avons vu suivre dans les hôpitaux de Marseille par M. le professeur d'Astros. A tous les entrants, on injectait 20 centimètres cubes de sérum antidiphtérique et cela systématiquement. Si, le lendemain, l'examen bactériologique était négatif, la dose n'était pas renouvelée et le malade évacué dans un autre service ; si, au contraire, l'enfant était atteint d'une diphtérie dûment constatée au microscope : nouvelle injection de 10 ou de 20 centimètres cubes, suivant la température et l'état du pouls.

Dans l'immense majorité des cas, Roux et ses deux collaborateurs n'ont noté aucune réaction locale, à peine un peu de rougeur au point où avait été pratiqué l'injection, rougeur fugace, disparaissant en 24 ou 48 heures. Cependant, il a signalé dans quelques cas, l'existence, soit peu de jours après l'injection, soit pendant la convalescence, d'éruptions mal définies, apyrétiques, rappelant par leur aspect général, une urticaire banale ; d'autres fois, ces éruptions, au lieu d'évoluer silencieusement, s'accompagnaient d'une élévation thermique très appréciable. Tandis qu'ils attribuaient les premiers au sérum lui-même, ils rangeaient les seconds parmi les érythèmes infectieux.

Mais ces accidents éruptifs, bien qu'étant de beaucoup

les plus fréquents, ne sont pas les seuls observés dans la pratique sérothérapique. Les arthralgies et les myalgies ont été souvent notées ; les abcès sériques, quoique fort rares, ont été également rencontrés. A côté de ces accidents locaux, on a signalé également un certain nombre de modifications touchant l'état général, et qui reconnaissent une origine sérique : fièvre, modifications des urines, etc.

Au cours de ce modeste travail, nous avons adopté le plan suivant :

1° Accidents locaux : cutanés, articulaires et musculaires ;

2° Accidents d'ordre général : fièvre, albuminurie et néphrite, modifications urinaires et sanguines ;

3° Pronostic des divers accidents et revue des cas très graves signalés ;

4° Essai sur la pathogénie de ces divers accidents ;

5° Observations ;

6° Nos conclusions.

ACCIDENTS LOCAUX: CUTANES, ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES.

Parmi les accidents locaux dus à la sérothérapie, il y a lieu de distinguer trois groupes : les accidents cutanés, les accidents articulaires et les accidents musculaires. Les accidents cutanés doivent à leur tour être divisés en deux catégories : les abcès et les complications éruptives.

Les abcès d'origine sérique, c'est-à-dire ceux qui ne sont pas dus à une faute d'antisepsie ou à une infection secondaire d'origine quelconque sont exceptionnels. Les cas publiés sont extrêmement rares et, pour notre part, nous n'en avons jamais rencontrés. Au congrès de Buda-Pesth, Roux sur 300 diphtériques traités, ne signale que 3 malades ayant présenté des abcès. Lebreton et Magdelaine les considèrent également comme très rares et ils n'en rapportent qu'un seul cas. Moizard et Perrégaux ne signalent qu'un seul abcès sur 600 injections pratiquées. Sevestre n'en a jamais constaté et ses observations englobent 179 enfants. Les statistiques américaines, enfin, ne font pas mention d'accidents de ce genre.

Les érythèmes, par contre, sont beaucoup plus nombreux que ne le laissaient supposer les premières publications de Roux. Les statistiques sont fort nombreuses : Hartung donne 18 0/0. En prenant la moyenne des statistiques établies dans les hôpitaux d'Allemagne (et elles sont nom-

breuses), on arrive au chiffre de 11,4 0/0. D'après Berg de New-York, le nombre des érythèmes serait plus élevé et approcherait de 24 0/0. Marfan donne 23,6 0/0, puisque sur 1025 cas de diphtérie traités par le sérum de Roux, il a été constaté 242 éruptions. D'autre part, Dubreilh, après avoir dépouillé 1946 observations, s'arrête à la proportion de 14 0/0 et il range la fréquence des éruptions dans l'ordre suivant : urticaire (156 cas), érythème scarlatiniforme (46), érythème polymorphe (31), érythème rubéoliforme (11). Si par contre on recherchait la fréquence des éruptions cutanées dans la diphtérie avant l'ère sérothérapique, on trouverait des chiffres beaucoup moins élevés. Cette plus grande fréquence est normale et s'explique par les deux raisons suivantes : depuis que la sérothérapie anti-diphtérique est employée journellement, le nombre des érythèmes constatés, qu'ils soient dus à la diphtérie elle-même ou à une complication intercurrente, a d'autant plus augmenté que le chiffre des décès précoces a diminué. De plus, le sérum, lui-même, joue un rôle étiopathogénique certain, rôle que Roux, dès ses premières communications, avait signalé et que les travaux de Bélère, Chambon et Ménard ont parfaitement mis en lumière.

L'âge comme le sexe paraissent être sans aucune influence sur la production, la durée et l'évolution de ces petits accidents.

La date de l'apparition est très variable. On a voulu s'en servir pour classer les érythèmes, d'où l'habitude de diviser les érythèmes sériques en trois groupes : les immédiats, les précoces et les tardifs. Les érythèmes précoces sont exceptionnels et à notre connaissance il n'en a été publié qu'un seul cas : celui de Legendre et Pochon. Un quart d'heure après l'injection, il s'est produit un

érythème polymorphe. Les précoces se montrent du 6e au 9e jour. Ils sont fugaces et apyrétiques. Quant à ceux du dernier groupe, ils apparaissent du 13e au 15e jour et leur évolution est loin d'être aussi silencieuse que celle des érythèmes précoces. La température peut atteindre 40° et demeurer élevée durant deux à trois jours, s'accompagner de douleurs articulaires et musculaires, etc.

Cette classification ne nous paraît pas répondre au tableau clinique des complications cutanées de la sérothérapie antidiphtérique, car elle enferme les éruptions dans l'immobilité des chiffres, et de plus, on est passablement embarrassé pour faire entrer telle éruption dans une catégorie plutôt que dans une autre. Cette division des érythèmes en trois groupes bien distincts, nous semble peut-être très utile pour dresser des statistiques, mais beaucoup moins pour éclaircir la clinique de ces accidents. Prenons, par exemple, l'érythème simple : il peut apparaître soit quelques heures, soit quelques jours, parfois 10 et 12 après l'injection. De même, l'urticaire est tantôt précoce, tantôt tardive et, de plus, elle peut n'être que le stade de début d'un érythème purpurique ou polymorphe. Il semble donc qu'il soit préférable de grouper les divers érythèmes que l'on observera non pas d'après leur date d'apparition, mais bien d'après leurs caractères cliniques.

Le point de départ de l'éruption est également très variable et si, fréquemment, l'érythème prend naissance à l'endroit où l'injection a été pratiquée, il ne faut pas faire de cette fréquence une règle qui, dans un grand nombre de cas, se trouverait en défaut, car souvent l'éruption débute à une distance plus ou moins grande du point de l'injection.

Les troubles généraux sont les plus divers. On note de

la fièvre, de la courbature, de la rachialgie, des douleurs musculaires et articulaires, des troubles digestifs plus ou moins marqués, manifestations la plupart du temps fugaces.

L'évolution en est éphémère et indéfinie : parfois quelques heures, parfois plusieurs jours. Ces petites complications disparaissent suivant le type, tantôt sans laisser de traces, tantôt en desquamant.

Principales formes d'érythème. — *Erythème simple.* — On constate parfois, quelques heures après l'injection de sérum antidiphtérique, parfois au bout d'un nombre de jours qui peut aller jusqu'à 10 ou 12, l'apparition d'un érythème se présentant sous l'aspect de simples plaques rouges de formes et de localisation variables, sans caractères bien nets et sans tendance à la généralisation. Le point de départ de ces plaques a lieu parfois au niveau de la piqûre, d'autres fois en un endroit quelconque du corps, mais avec, cependant, une prédilection marquée pour l'abdomen et la poitrine. Pendant toute la durée de l'éruption, sauf peut-être une légère élévation de température, on ne constate pas de troubles généraux. Quelques heures après, tout disparaîtra pour réapparaître au bout d'un temps plus ou moins long.

Erythème urticarien. — L'érythème urticarien présente à son début les variations les plus considérables. Le point de départ est tantôt la piqûre, tantôt, au contraire, il siège à distance ; l'éruption peut être très bien limitée (du moins au commencement), ou bien présenter des limites vagues. Enfin, la date de son apparition subit les variations les plus bizarres. On l'a vu survenir le 5e ou 6e jour qui suivait l'injection aussi bien que le 15e et même le 16e

jour. L'éruption constituée, l'aspect du petit malade est celui d'un enfant atteint d'une urticaire banale. Comme elle, cet érythème s'accompagne d'une sensation de prurit, soulagée pendant quelques instants par le grattage, mais ce grattage favorise la production de nouvelles plaques. Il survient brusquement et disparaît de même après quelques heures ou quelques jours.

Lorsque l'érythème urticarien siège dans des régions où le tissu sous-cutané est lâche, aux paupières, au prépuce, par exemple, ces caractères habituels sont remplacés par une rougeur et un œdème diffus. Mais quelle que soit la forme prise, il évolue de la même façon et s'accompagne des mêmes phénomènes.

Les troubles généraux que l'on constate sont surtout d'ordre gastrique : langue saburrale, vomissements, diarrhée. Quelquefois, l'éruption s'accompagne d'une température plus ou moins élevée, mais pouvant atteindre 40°. Dans d'autres cas, l'élévation thermique est loin d'être aussi forte et ne dépasse pas 38°.

Erythème scarlatiniforme. — Beaucoup plus rare que les précédents, la date de son apparition est encore plus indéterminée. On a signalé son début du 2e au 14e jour. Comme pour les autres érythèmes, son point de départ est très variable. Néanmoins, quand il ne part pas du point où l'on a pratiqué l'injection, c'est aux fesses et tout particulièrement au thorax qu'on le constate.

Avant toute apparence d'exanthème, on remarque des vomissements qui constituent le premier symptôme, puis une fièvre intense, un pouls relativement très fréquent, de la céphalée, du délire ou bien du tuphos. A l'inspection de la cavité buccale, en plus des lésions diphtériques qui pourraient encore exister, on trouve la langue épaisse, sabur-

rale au centre, rouge sur les bords et à la pointe, les papilles fongiformes sont d'un rouge vif ; tout le système ganglionnaire cervical est tuméfié. A la fin du premier jour ou, au plus tard, au deuxième, apparaît l'éruption. Elle consiste en un pointillé rouge, formé de petites papules innombrables donnant à la peau l'aspect chagriné caractéristique de la scarlatine. Ce pointillé en occupe surtout les membres supérieurs et inférieurs, au pli de flexion particulièrement, respectant tantôt la face, tantôt l'envahissant. La pression du doigt fait disparaître momentanément la rougeur des téguments. Les phénomènes généraux sont toujours très marqués. Agitation ou, au contraire, sopor, anorexie, soif ardente, les lèvres fuligineuses, les urines fébriles, albumineuses ; la constipation est habituelle, la rate un peu volumineuse. La durée de la période d'état paraît être plus courte que celle de la scarlatine. L'exanthème disparaît peu à peu. Cette disparition s'accompagne d'un prurit constant, d'une intensité variable, pouvant devenir insupportable dans quelques cas. La desquamation manque souvent et lorsqu'elle existe, elle suit la même marche que la desquamation de la scarlatine vraie : sous forme de petites squames furfuracées ou de petits lambeaux en débutant par le cou ou le tronc, les régions plantaire et palmaire étant les dernières à desquamer. Les complications que peut laisser cette sorte d'érythème sont analogues à celles de la scarlatine vraie et, parmi les plus fréquentes, on a noté l'otite moyenne suppurée, les abcès sous-cutanés, les adénites suppurées, etc.

Une éruption présentant de tels symptômes ressemble étrangement à la scarlatine, et nous ne saurions passer sous silence l'étude du diagnostic clinique de ces deux affections.

En parcourant les divers auteurs qui se sont occu-

pés de l'étude de ce diagnostic, on est frappé par l'unanimité avec laquelle ils en reconnaissent la difficulté, et Hartung va jusqu'à le considérer parfois comme impossible. On a, tour à tour, songé à mettre en avant le tracé thermométrique, l'examen du sang et la diazoréaction d'Ehrlich. Une intensité moindre de la fièvre dans l'érythème, voilà la seule différence que l'on peut observer dans les courbes graphiques, et encore Lobligeois, dans sa thèse, a montré combien les tracés thermographiques pouvaient être parfois superposables. Il compare deux tracés différents d'érythème scarlatiniforme avec deux tracés de scarlatine vraie, et il constate qu'il n'y a pas entre eux un écart de quelques dixièmes de degré.

Dans tous les cas où Galitsis, Deguy et Legros ont pratiqué des examens hématologiques, ils ont trouvé le diplococcus hémophilus. Peut-être y a-t-il un rapport entre la présence de ce coccus dans le sang et l'érythème, peut-être seulement une simple coïncidence.

Enfin, la diazoréaction d'Ehrlich ne semble pas être un moyen bien sûr de trancher la question, puisqu'on peut la trouver dans d'autres affections que celles qui nous occupent actuellement et, de plus, elle ne donne pas de certitude, car on peut avoir tout au plus une présomption d'érythème lorsque la diazoréaction est positive au moment où apparaît l'éruption, et une présomption de scarlatine vraie quand, faite dans les mêmes conditions, la diazoréaction donne un résultat négatif. Aussi est-on en droit de conclure avec Hutinel, qu'il faut être très réservé dans le diagnostic, car rien ne ressemble plus à une scarlatine vraie qu'un érythème scarlatiniforme d'origine sérique.

Erythème polymorphe. — Sous le nom d'érythème po-

lymorphe, les auteurs ont décrit tantôt des érythèmes caractérisés par le mélange de plusieurs types éruptifs, tantôt des éruptions dont certains éléments devenaient bulleux, tantôt des éruptions prenant un caractère hémorragique (Mendel), ou bien purpurique (Moizard et Perregaux). Toutefois, on trouve un érythème polymorphe, proprement dit, caractérisé par des taches non saillantes, rosées au centre, et entourées d'un cercle rouge. En général, elles débutent sur les membres inférieurs et présentent la grosseur d'une tête d'épingle. Les éléments grandissent, vont jusqu'à atteindre les dimensions d'une pièce de un franc et peuvent devenir confluents. Le centre pâlit avant la périphérie. Cette éruption s'accompagne d'un prurit parfois assez intense, mais qui est loin d'être aussi fort que celui de l'érythème urticarien. La fièvre est constante, mais n'est jamais bien élevée, 38° au maximum. La durée est généralement éphémère, de 24 heures à 4 jours. Ces deux derniers caractères, durée et température, permettent de le distinguer du véritable érythème polymorphe qui lui est apyrétique et dont la guérison ne survient qu'au bout d'un laps de temps variant entre 15 jours et 6 semaines. De plus, l'érythème polymorphe d'origine sérique ne récidive jamais.

En concluant, nous pourrons dire que toutes ces manifestations cutanées sont généralement passagères, ayant une durée de 3 à 6 jours, mais que, fort souvent, elles récidivent et s'accompagnent presque toujours d'un état saburral des voies digestives et parfois d'arthropathies.

Les arthropathies post-sérothérapiques sont caractérisées par des douleurs articulaires coïncidant généralement avec les accidents éruptifs et n'aboutissant jamais à la suppuration. Jusqu'à aujourd'hui, nous ne connaissons qu'un seul cas d'arthrite suppurée, c'est l'observation de

Broca. Trois semaines après l'injection, a débuté, au niveau du coude gauche, un gonflement gênant, mais peu douloureux, qui augmenta pendant trois jours, puis demeura stationnaire. Les mouvements sont très limités, mais peu douloureux. La gouttière olécrânienne externe est soulevée par une bosselure fluctuante. Séance tenante, on pratique l'arthrotomie. La suppuration est vite réduite et deux mois après, la cicatrisation était obtenue. Le pus examiné par deux personnes différentes, a été trouvé stérile.

Mais cette observation, comme nous venons de le dire, est unique, et les arthropathies disparaissent avec les éruptions. Leur siège de prédilection est le genou, le coude-pied, et elles s'accompagnent souvent de myalgies et de névralgies.

Les douleurs musculaires présentent ce même caractère de durée éphémère.

ACCIDENTS GÉNÉRAUX

FIÈVRE — MODIFICATIONS URINAIRES — ALBUMINURIE ET NÉPHRITE MODIFICATIONS DU SANG — HÉMORRAGIES

En même temps que les arthropathies et les douleurs articulaires et musculaires, le malade présente toute une série d'accidents généraux. La fièvre peut monter jusqu'à 40 et même 41 degrés ; il y a de l'embarras gastrique et des troubles urinaires. La durée de ces troubles de l'état général est brève, et au bout de quelques jours tout disparaît, laissant seulement au malade une grande fatigue.

C'est Variot qui a mis le premier en lumière d'une façon certaine l'existence de la fièvre après une injection de sérum. Pour le cas qui nous occupe, il a fait remarquer que l'augmentation de température qui suit l'injection variait entre 0° 5 et 1°, parfois plus. Mais en réalité, cette élévation thermique ne suit pas une marche bien régulière et peut être de quelques dixièmes de degré, ou bien augmenter de plusieurs degrés (2 à 2°1/2) en quelques heures. D'autres observateurs ont également noté cette propriété du sérum antidiphtérique, et Legendre, Moizard et Perregaud admettent entièrement l'opinion de Variot.

Notre maître, M. le professeur d'Astros, a constaté parfois, chez des enfants en bonne santé, de la tempéra-

ture après une injection de 20 cc. Ayant fait injecter, dans un but préventif 20 cc. de sérum à 6 enfants d'un âge variant de 7 à 12 ans, il fit prendre la température toutes les trois heures. Chez 3 de ces enfants, il n'observa aucune modification thermique ; chez les 3 autres, vers la troisième heure après l'injection, le tracé thermographique commençait à s'élever chez l'un, et chez les deux autres, l'élévation de la température atteignait son maximum à la sixième et à la huitième heure. Cette hyperthermie demeura le lendemain, et la température ne redevint normale que le troisième jour.

On devait s'attendre à cette élévation de température avec un sérum thérapeutique, car les recherches expérimentales de Variot, de Mairet et Bosc mettent en évidence l'action hyperthermisante du sérum physiologique.

L'étude des modifications urinaires consécutives à l'emploi de la sérothérapie est particulièrement délicate chez l'enfant, car on ne peut mettre en parallèle les résultats obtenus, ceux-ci variant suivant l'âge de la maladie, la température et les enfants eux-mêmes. Mya, de Florence, après injection de sérum de Behring, a noté une légère augmentation de la quantité des urines. Par contre, Variot et Cochinal ont noté, avec le sérum de Roux, de l'oligurie, non seulement chez les enfants diphtériques, mais encore chez ceux qui ne l'étaient pas, oligurie passagère, ne durant que 4 à 5 jours ; d'un troisième côté, enfin, MM. Roger et Charrin ont constaté une légère polyurie.

Mais le sérum antidiphtérique n'agit pas que sur la quantité des urines ; il exerce également son action sur leur qualité. Mya, de Florence, le premier, a constaté l'augmentation du taux de l'urée, et Mongour, de Bordeaux, est arrivé aux mêmes résultats.

Cette hyperazoturie dure généralement 24 heures, puis

le taux s'abaisse peu à peu, pour retomber à la normale. De plus, en même temps, on remarque une augmentation des phosphates et une légère diminution des chlorures. Enfin, Heckel a constaté de la peptonurie passagère d'une façon constante et Legendre de l'urobilinurie.

Au sujet de l'albuminurie au cours de la diphtérie traitée par le sérum de Roux, l'accord est loin d'exister. Les résultats obtenus par les expériences sont des plus contradictoires. Pour Wissmann, il y a congestion des reins, pour Kossorotoff les lésions sont plus graves et l'hyperhémie du foie et des reins s'accompagne de dégénérescence granuleuse. Kalden ne retrouve aucune lésion au niveau des reins et du myocarde, de même que Zagari et Calabrese. Mais avant de pousser plus loin, il faut tout d'abord s'occuper de l'albuminurie. Sa présence dans les urines d'un diphtérique n'est pas faite pour étonner, car elle constitue la plus fréquente des complications, qu'elle soit due à la diphtérie elle-même ou à une infection secondaire, ou encore peut-être à ces deux causes. Dans ces conditions, l'explication de l'albumine d'origine sérique devient particulièrement difficile. De plus, le sérum antidiphtérique a-t-il une toxicité égale chez les animaux (et en particulier chez les lapins et les cobayes qui servent à ce genre d'expériences) et chez l'homme. Cela ne semble pas démontré, du moins si l'on procède par analogie, car les lapins sont beaucoup plus sensibles que l'homme à l'action du sérum des bovidés. Dans ces conditions et jusqu'à étude plus approfondie de la question, nous ne pensons pas que le sérum soit capable de produire à lui seul une albuminurie, mais quand celle-ci existe, le sérum ne semble pas l'améliorer, car la lésion constituée, nous ne concevons pas comment le sérum pourrait la faire rétrocéder.

Dans tous les cas, l'albuminurie rencontrée au cours de la diphtérie, qu'elle soit ou non d'origine sérique, est passagère. Mais il ne faudrait pas s'illusionner sur le pronostic de cette néphrite ; on l'a vue continuer et se manifester par des phénomènes les plus graves, comme l'anurie absolue et la néphrite hémorragique (Treymann).

L'intérêt que présentent les modifications du sang n'est pas moindre, car elles peuvent permettre, d'après certains auteurs du moins, d'établir le pronostic, et par conséquent instituer un traitement proportionnel à la toxémie, et de plus, on observe certaines complications dues au sérum, qui paraissent être en rapport étroit avec les modifications sanguines.

Avant de nous occuper de l'action du sérum sur le sang, il faut rappeler quelles modifications la diphtérie fait subir aux éléments hématiques. Bouchut, dès 1868, avait mis en lumière l'existence de l'hyperleucocytose au cours de la diphtérie. En 1877, il posait le principe suivant, qui, quoique vivement attaqué, a été remis en honneur dans ces dernières années, que l'hyperleucocytose est concomitante d'une généralisation de la maladie et présageait une terminaison fatale, tandis que lorsque l'on ne constate pas d'augmentation de globules blancs et que la diphtérie conserve un processus local, le pronostic est généralement favorable. Gabritschewski, dès 1895, ainsi qu'Ewing, corroboraient les dires de Bouchut.

L'injection de sérum de Roux, d'après ces auteurs, produit presque toujours une diminution très marquée du nombre des leucocytes dans le courant de la première heure qui suivait l'opération, et concorde encore plus que précédemment à permettre un bon pronostic. Pour expliquer cette hypoleucocytose, Ewing a recours à l'explication suivante, calquée en quelque sorte sur les obser-

vations d'Israël, Cantacuzène, etc..., sur le traitement par un sérum curatif des injections intra-péritonéales de bacilles cholériques. L'afflux des globules blancs se fait autour de la lésion, favorisant ainsi la chute des membranes et empêchant l'absorption de la toxine diphtérique.

Les complications sériques en rapport avec le sang ont été particulièrement étudiées par M. le professeur d'Astros, et les conclusions auxquelles il arrive sont intéressantes à plus d'un point de vue. Tout d'abord, le sérum de Roux, s'il est injecté au moment des règles, les augmente considérablement ; si, au contraire, l'injection est faite dans l'intervalle de deux époques menstruelles, elle les provoque. L'apparition des règles survient le lendemain de l'injection et s'accompagne toujours d'une éruption cutanée. Par contre, il a eu l'occasion de pratiquer une injection massive de sérum de Roux à une femme enceinte de 4 mois et rien de fâcheux ne se produisit. L'action du sérum ne semble donc pas être abortive.

Mais ces troubles utérins que l'on constate à la suite d'un traitement sérothérapique, ne sont pas les seuls à être observés, et les hémorragies cutanées, les épistaxis et les éruptions purpuriques ne sont pas exceptionnelles.

Quoique ces faits ne puissent se rencontrer, et pour cause, chez les enfants, nous avons tenu à mentionner cette manifestation sérique au moins inattendue, et si nous n'en rapportons pas d'observations, c'est que nous ne pourrions que répéter celles publiées par notre maître, soit dans le Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, soit dans Marseille-Médical.

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Au cours de l'étude que nous avons faite de l'érythème scarlatiniforme, nous avons établi le diagnostic différentiel de cette variété d'accident. Nous n'y reviendrons pas. Mais pour les autres complications sériques, nous l'avons laissé de côté, parce que la difficulté n'est pas la même et que les mêmes discussions n'ont pas été soulevées.

Le diagnostic de l'érythème simple ne présente aucune difficulté. Son point de départ au niveau de l'injection (ce qui est, malgré tout, le mode le plus fréquent), son aspect caractéristique, sa tendance à la non-généralisation, la petite élévation thermique, sa réapparition probable dans les quelques heures qui suivront, et enfin l'absence de troubles gastro-intestinaux assureront le diagnostic et permettront d'écarter l'idée d'un érythème d'aspect analogue, lié soit à une auto-intoxication due à une affection gastro-intestinale, soit à une hétéro-intoxication (d'origine alimentaire, par exemple), d'éliminer enfin le diagnostic de mégalérythème épidémique de Plachte. Ce dernier, décrit par Sticker sous le nom d'érythème infectieux, survient sans fièvre, sans altérations de l'état général, sous forme de grandes taches à bords déchiquetés polycycliques. Enfin, la participation constante de la face, dans le cas de mégalérythème, aidera encore à trancher le diagnostic.

L'érythème urticarien d'origine sérique est beaucoup plus difficile à distinguer de l'urticaire vraie, d'autant plus que la date de son début et le lieu de son apparition n'obéissent à aucune règle précise. Les phénomènes généraux n'indiquent qu'un état saburral des voies digestives. Néanmoins les commémoratifs, la température, qui peut atteindre 40 degrés en absence de tout signe d'affection pulmonaire et un état gastro-intestinal normal ne peut faire rattacher un pareil érythème qu'à une cause étrangère à l'organisme, et l'influence de la sérothérapie ne nous semble pas pouvoir être mise en doute.

La même absence de causes d'ordre général doit faire rapporter au sérum l'étiologie de l'érythème polymorphe. Quand on constate de la température, ce qui n'existe pas dans l'érythème polymorphe banal, et le peu de durée de l'érythème d'origine sérique, l'on tranchera le diagnostic d'une façon certaine.

Le diagnostic de l'érythème morbilliforme est particulièrement difficile car, par son aspect, l'éruption rappelle en même temps qu'un érythème rubéoliforme, un érythème simple ou scarlatiniforme ; les diverses formes évoluant côte à côte, se mélangeant sans pourtant se confondre. Les seuls faits qui aident à porter un diagnostic dans un cas pareil, sont l'absence fréquente du signe de Koplik, du signe de Comby, du catarrhe oculo-nasal et, d'après Berg, la fréquence des récidives.

Lorsque, au cours d'une diphtérie traitée par le sérum antidiphtérique, on constate que la température s'élève, on est parfois embarrassé pour donner à la fièvre sa véritable cause. La première idée qui vient à l'esprit, lorsque l'on remarque une élévation thermique, c'est la possibilité d'une lésion aiguë du poumon. Mais en l'absence de tout signe stéthoscopique, lorsque l'état général s'améliore,

sous l'influence de la sérothérapie, lorsque enfin tout concorde à donner un pronostic bon, cette élévation de température, lorsqu'elle n'est pas suivie d'une éruption cutanée quelconque ou de douleurs, ne peut être autre que la fièvre sérique de Variot.

Enfin, l'auscultation complète des bruits du cœur différenciera les douleurs musculaires et articulaires du rhumatisme chez l'enfant et, dans ce cas, les antécédents personnels du petit malade seront de la plus grande utilité.

Nous venons d'exposer les accidents que l'on observe avec le sérum antidiphtérique et, sauf le cas où la diphtérie évolue chez un tuberculeux, le pronostic est en général bon, car les phénomènes sont le plus souvent passagers et nullement inquiétants. Cependant, on les a vus se prolonger pendant quatre et six semaines, et devenir sérieux à cause même de leur durée.

Chez les tuberculeux, il semble qu'il vaille mieux s'abstenir de tout traitement sérothérapeutique, et avoir recours seulement au traitement local. Roux, Variot, Roger, Benda, Bézard, etc., ont signalé les mauvais résultats obtenus. L'injection de sérum détermine chez les bacillaires une poussée congestive, avec une notable ascension thermique et aggravation consécutive de l'état général du malade.

Mais à côté de ces accidents bénins (les tuberculeux naturellement mis à part), on a signalé quelques cas, heureusement exceptionnels, où le remède avait été pire que le mal. Dès 1895, la littérature française et étrangère cite des faits où l'injection de sérum antidiphtérique avait été suivie de phénomènes extrêmement graves et parfois mortels. Un des plus caractéristiques est le cas rapporté par Izor Alfoldi. On pratique à un enfant de 3 ans une injection de sérum de Behring de 2 cc. à titre préventif.

48 heures après, la fièvre s'allume et monte rapidement à 40 degrés ; douleurs lombaires, albuminurie intense. Le troisième jour, quelques nausées et éruption de pétéchies. Le quatrième jour, décès.

L'état de santé antérieur, qui était excellent, d'une part, et l'évolution rapidement mortelle de la maladie de l'autre, montrent qu'il y a entre l'injection et la mort une relation certaine de cause à effet.

En France, vers la même époque, des cas analogues ont été signalés. Guinon et Rouffilanges citent un cas d'angine membraneuse traité par le sérum de Roux, qui se termina par la mort, au milieu de convulsions urémiques et d'anurie. Dans une communication restée célèbre, Moizard et Bouchard rapportent le fait d'une angine non diphtérique qui, traitée par le sérum, se termina par la mort. Thibierge, de son côté, publiait les graves accidents toxiques survenus au cours du traitement sérothérapique d'une angine bénigne. Le malade ne mourut pas, mais pendant longtemps, le pronostic avait été considéré comme fatal.

Ces quelques cas, heureusement fort rares, montrent clairement que la bénignité des accidents sériques peut parfois disparaître, et ces complications, tenues la plupart du temps pour inoffensives, présenter une évolution rapidement mortelle. Faut-il pour cela restreindre l'usage de la sérothérapie ? Nous ne le pensons pas, mais seulement nous engager à perfectionner encore la méthode et le médicament.

PATHOGÉNIE

La pathogénie des accidents sériques qui se manifestent au cours d'une diphtérie est encore très obscure. Aussi, pour essayer d'expliquer la nature et le mécanisme de ces accidents, les théories et les hypothèses n'ont-elles pas manqué.

Une des principales est la théorie de Hamburger et Moro, basée sur celle des précipitines. Il était intéressant, en effet, de rechercher si le sang humain était susceptible de donner les mêmes résultats que le sérum des animaux. Le principe de la théorie des précipitines est le suivant : si on injecte à un animal quelconque du sérum d'un animal d'une espèce autre, il se produit parfois dans le sang du premier des anticorps, qui ont la propriété de précipiter le sérum de l'espèce qui a servi à faire l'injection. Ces anticorps sont les précipitines. Les précipitines sont spécifiques, c'est-à-dire que l'on n'obtiendra de précipité qu'avec le sérum de l'espèce ayant fourni le sérum injecté, ne donnant absolument rien avec le sérum d'une troisième espèce.

Dans la clinique du professeur Eserich, de Vienne, Hamburger et Moro ont fait ces expériences, et ils ont constaté, en pratiquant tous les jours la recherche des précipitines, que la formation des anticorps était des plus inconstantes, qu'elle ne se produisait que lorsqu'on remar-

quait des accidents sériques, que la séro-précipitation se faisait parfois et que sa durée était plus ou moins longue. Devant ces résultats, une conclusion s'imposait : les accidents sériques observés chez l'homme, à la suite des injections de sérum, étaient bien dus à la formation de précipitines dans le sang de l'injecté. Mais dès maintenant, on peut reprocher aux expériences de Hamburger et Moro de demeurer un peu dans le vague, car ces auteurs ne disent pas bien clairment à quels accidents ils ont eu affaire.

Restait à expliquer le mécanisme des accidents, et ils ont émis l'hypothèse suivante : le sérum de cheval (puisque tous les sérums employés en thérapeutique sont à base de sérum de cheval) circule dans le sang du malade injecté, et les précipitines qui s'y forment s'unissent à certains groupements atomiques du sérum étranger pour le neutraliser. Le précipité formé détermine des thromboses capillaires, qui troublent la circulation cutanée et causent ainsi les éruptions ou les autres accidents.

Partant du même principe, Francioni, dans le service de Mya, de Florence, est arrivé à des conclusions quelque peu différentes. Pour lui, l'apparition des accidents évidents est accompagnée, précédée ou immédiatement suivie de la formation de substances précipitantes dans le sang. Les précipitines peuvent exister sans que l'on constate d'accidents. Si on réinjecte du sérum à un malade ayant déjà présenté des accidents, les anticorps sont plus constants, plus précoces, plus abondants, et les accidents présentent le triple caractère suivant : ils sont plus constants, plus rapides et plus importants. Enfin, dans les cas d'érythème scarlatiniforme, il n'a jamais obtenu de réaction positive.

Marfan et Le Play, à leur tour, ont voulu contrôler les expériences précédentes et, suivant une méthode semblable

à celle de Francioni et légèrement différente de celle adoptée par Hamburger et Moro, ces auteurs sont arrivés à des conclusions fort différentes. Divisant les accidents en quatre groupes, ils résument ainsi leurs travaux :

1° Pas d'accidents sériques. Jamais de précipitation. Les expériences avaient porté sur 5 enfants ;

2° Accidents ne dépendant pas de la sérothérapie. Jamais de précipitation. Expériences sur 5 cas, 4 érythèmes scarlatiniformes et 1 érythème morbiliforme ;

3° Accidents d'origine douteuse. Résultat négatif : un seul cas d'érythème marginé aberrant ;

4° Accidents véritablement dus au sérum. 13 cas, ayant donné 6 réactions positives et 7 négatives. Dans les 7 cas négatifs, c'était une urticaire légère, non généralisée, fugace et presque apyrétique, ayant disparu en moins de 24 heures. Dans les 6 autres cas, au contraire, l'urticaire était généralisée, avec une poussée fébrile dès le premier jour.

En résumé, pour Marfan et Le Play, il n'y a pas de réaction en absence d'accidents sériques. La réaction est également négative dans tous les cas d'érythème scarlatiniforme ou morbiliforme et lorsque les accidents sériques sont légers. Par contre, lorsque ces mêmes accidents sont généralisés et s'accompagnent de température, il y a toujours une séro-précipitation plus ou moins nette. Enfin, partageant l'hypothèse de Hamburger et Moro, ils voient dans les précipitines la cause déterminante des accidents, par formation dans les vaisseaux cutanés de petites thromboses, causes immédiates des éruptions.

Puisque les accidents sériques peuvent survenir chez l'homme après l'usage de sérum normal, il était intéressant de rechercher si, avec l'emploi répété de cette substance, on obtenait ou non le phénomène d'Arthus. Mais

d'abord, qu'est-ce que l'anaphylaxie ? MM. Richet et Portier ont constaté que l'injection d'une première dose du poison des tentacules d'actinies développait chez le chien une hypersensibilité à cette substance. Ils ont créé, pour caractériser cet état du chien, le mot anaphylaxie.

Arthus, étendant cette notion, découvrit que le sérum non toxique des animaux est capable d'anaphylactiser d'autres animaux auxquels il est injecté. C'est ainsi qu'un lapin auquel on inocule sous la peau, dans le péritoine ou dans les veines du sérum aseptique de cheval, ne manifeste aucun trouble, primitif ou tardif. Le sérum de cheval n'est donc pas toxique pour le lapin. Cependant, si on répète, à quelques jours d'intervalle, cette injection de sérum de cheval, on constate qu'après les injections, il se produit, même à faible dose, des accidents qui, selon le degré de préparation de l'animal, sont bénins ou graves ; qui, selon la voie d'introduction, sont locaux ou généraux, immédiats ou tardifs. Ces accidents séro-anaphylactiques paraissent bien être le résultat d'une modification de l'organisme, qui le rend sensible à l'action d'un sérum inoffensif chez l'animal normal.

Mais chez l'homme, les choses sont loin de se passer de la sorte, et le phénomène d'Arthus n'existe pas, à proprement parler ; sauf le cas où l'injection est faite après une poussée d'urticaire, auquel l'injection est suivie d'une éruption de même ordre, on ne constate aucune manifestation accidentelle, quels que soient le nombre d'injections et la quantité de sérum inoculé. C'est ainsi que certains auteurs ont pu injecter à des malades des doses de sérum allant jusqu'à 120 et 150 cc. sans remarquer pour cela des phénomènes d'érythème.

A première vue, la théorie des précipitines paraît satisfaire l'esprit, mais en y regardant de plus près, il y a

plusieurs objections à lui faire, La première, à la théorie elle-même ; en second lieu, l'érythème scarlatiniforme tel que le conçoit Marfan.

L'absence de précipitines, lorsqu'il n'y a pas d'exanthème ou toute autre manifestation sérique, ne nous paraît pas démontrée par le fait seul qu'elle est affirmée ; car la réaction est également négative lorsque les accidents sont légers, alors qu'elle est positive lorsque les accidents sont plus marqués. On est presque obligé d'admettre qu'une même manifestation, suivant son degré d'intensité, donnera des réactions soit positives, soit négatives, et par conséquent, on devra donner à la manifestation intense telle cause, alors qu'à la même manifestation, différente seulement de la première par son peu d'intensité, on ne pourra pas la donner. Et en effet, prenons par exemple l'urticaire sérique. En admettant entièrement la théorie des précipitines et l'hypothèse qui en est le corollaire nécessaire, et comme l'admettent Hamburger et Moro, Francioni, Marfan et Le Play, qu'il se produise *in vivo* ce qui se produit *in vitro,* on arrive à la conclusion suivante : l'urticaire généralisée a pour cause immédiate la formation de thromboses dans les capillaires cutanées, puisqu'il y a séro-précipitation positive, et l'urticaire légère ne la reconnaît pas, puisqu'il y a séro-précipitation négative. Mais alors, l'affirmation que donne le laboratoire, à savoir qu'il faut des accidents pour retrouver les précipitines, tombe d'elle-même, puisque nous avons dans ce cas des accidents dont tout le monde admet l'origine sérique, sans pour cela constater la présence d'anticorps. Il nous semble donc nécessaire d'attendre, avant d'admettre sans conteste la théorie des précipitines, que l'insuffisance de nos moyens de recherche et de contrôle ait disparu.

Pour l'érythème scarlatiniforme, tel que le conçoit Mar-

fan et grand nombre de cliniciens, la discussion est beaucoup plus difficile, à cause de l'incertitude même du diagnostic différentiel et de l'ignorance dans laquelle nous sommes au sujet de l'agent spécifique de la scarlatine vraie. Nous avons montré combien le diagnostic entre la scarlatine vraie et l'érythème scarlatiniforme était délicat, puisque Hartung le déclare parfois impossible ; nous n'y reviendrons pas. Cependant nous rappellerons que la poussée thermique, qui accompagne l'apparition de l'éruption, est beaucoup plus forte dans la scarlatine vraie que dans l'érythème scarlatiniforme. Quant à la bactériologie de la fièvre scarlatine, le champ est encore ouvert à toutes les hypothèses, quoique la vue de Gordon, admettant l'action spécifique d'un streptocoque à caractères spéciaux, soit très acceptable. D'autre part, Galitsis, Deguy et Legros, en pratiquant l'examen hématologique chez des malades présentant de l'érythème scarlatiniforme, ont toujours trouvé du Diplococcus hemophilus. Quoique ces données soient un peu incertaines, nous ne pouvons admettre, nous semble-t-il, les idées de Marfan. Pour lui, en effet, l'érythème scarlatiniforme, au cours de la diphtérie, n'est pas d'origine sérique, mais bien scarlatineuse, d'où la dénomination de scarlatoïde métadiphtérique qu'il lui a donnée ; ce ne serait qu'une scarlatine vulgaire, modifiée par la coexistence de la diphtérie ou le traitement sérothérapique. Mais alors, en admettant sans discussion cette théorie, on se trouve dans la nécessité d'accepter la coexistence de deux scarlatines, une dont l'agent spécifique est inconnu, c'est la fièvre scarlatine vraie, l'autre, dont le microbe pathogène est connu (le diplococcus hémophilus), c'est la scarlatine évoluant au cours d'une diphtérie, et dont l'allure générale est modifiée par la sérothérapie. Ce qui n'est pas admissible. De plus, il nous semble que la théorie de Marfan se

trouve en défaut lorsqu'il s'agit d'expliquer certains faits : sauf les cas d'urticaire généralisée et fébrile, on n'a obtenu aucune séro-précipitation. Mais alors, quelle est l'origine des manifestations sériques auxquelles on assiste lorsqu'on a injecté, à un enfant bien portant, du sérum de Roux, à titre préventif ?

D'ailleurs, la théorie des anticorps est loin d'être admise par tout le monde, et une opinion, qui possède un certain nombre de défenseurs, parmi lesquels Variot, Walsch, etc., explique la possibilité d'accidents sériques de la façon suivante : les manifestations cutanées sont dues à l'élimination par la peau des diverses toxines que le sérum contient et de toutes ses substances toxiques, ce sont vraisemblablement les albumines qui agissent. Les recherches de Rokeham et de Klein, comme les travaux de Mairet et Bosc, semblent plaider en faveur des hypothèses mises en honneur par la physiologie expérimentale, à savoir que tous les accidents consécutifs aux transfusions hétérogènes relèvent des matières protéiques que contient le sérum.

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS

Première Observation

(Inédite)

Auto-observation de notre excellent condisciple E...., interne des Hôpitaux de Marseille

Antédents héréditaires...

Antédents personnels...

Histoire de la maladie. Interne du service des enfants et de la diphtérie, depuis le 20 février 1908.

Le 1er mai 1908 au soir, le malade s'alite, en proie à une céphalée atroce, qui dure une nuit entière ; douleur pharyngée, déglutition très difficile ; angine avec larges plaques sur les deux amygdales, sans propagation au pharynx, ni à la luette. Fièvre modérée : maximum, 38°5. Injection de 20 cc. de sérum de Roux dans le flanc.

Le 2 mai au matin, ensemencement.

Le 3. — Examen bactériologique à l'Institut bactériologique : bacilles courts.

Deux jours après, les membranes sont moins abondantes et se détachent facilement avec un collutoire iodé.

Température : 38 degrés. Gargarismes résorcinés.

Le 8 mai. — Il y a encore de fausses membranes sur l'amygdale droite. Nouvelle injection de 20 cc. de sérum. Depuis la veille, les gargarismes sont supprimés.

Les attouchements au collutoire sont continués.

Le 9 au soir, les amygdales sont toujours rouges, mais les fausses membranes ont disparu ; température : 37 degrés.

Le 11, température : 38°4.

Le 12, température : 38 degrés. Le matin, douleurs musculaires et articulaires immobilisant le malade, lui interdisant tout mouvement. Les douleurs sont surtout accentuées au niveau des muscles de la nuque, qui est immobilisée dans l'extension. Toutes les articulations sont prises, surtout les genoux et les intervertébrales. Les douleurs persistent durant 3 jours avec cette intensité. La température oscille autour de 38°5.

Analyse des urines : pas d'albumine.

Le même jour, au niveau du point d'injection et correspondant à une légère élévation de température, prurit intense et apparition de quelques plaques d'urticaire. L'urticaire ne se généralise pas.

Le 15. — Les symptômes musculaires et articulaires ont disparu. Plus de rougeur pharyngienne, ni amygdalienne.

Le 22. — Examen bactériologique : bacilles moyens.

Le 29. — Nouvel examen : cocci. Plus de bacilles. Guérison complète le 30. Service repris le 1er juin 1908.

Observation II

(Personnelle)

Recueillie dans le service de la Conception de Marseille.

M. R..., 4 ans. Entre à l'hôpital pour angine suspecte. On injecte immédiatement 10 cc. de sérum de Roux. Ensemencement sur sérum.

Fausses membranes sur les deux amygdales, ne s'éten-

dant pas à la luette. Ganglions légèrement engorgés, presque indolores. Fièvre peu élevée (37°9). Pouls : 110.

Le 22 février. — Etat amélioré. A l'examen microscopique, après coloration par la méthode de Gram, on a des bacilles longs avec quelques cocci.

Le 23 et 24. — Rien à signaler.

Le 25. — L'enfant se plaint, est agité. La température, qui était normale les deux jours précédents, monte jusqu'à 38°3. On trouve, à l'examen du petit malade, un érythème urticarien, partant du point de l'injection et remontant jusqu'à l'hypochondre gauche. Le soir, température : 38°7.

Le 26. — L'éruption est à peine perceptible. La température redescend vers la normale (37°5).

Le 27. — L'éruption a disparu. Pas de température.

... L'angine évolue sans complications. L'enfant sort guéri.

Observation III

Personnelle

Recueillie dans le service de la Conception de Marseille.

Germaine B..., 5 ans. Entre à l'hôpital le troisième jour de sa maladie pour angine. Injection immédiate de 10 cc. de sérum de Roux. Ensemencement sur sérum.

Fausses membranes recouvrant les deux amygdales et la luette. Ganglions légèrement tuméfiés, peu douloureux. Fièvre : 38°2. Pouls : 112. Traces d'albumine.

Le 5 mars. — Etat stationnaire. Examen bactériologique : bacilles courts et coccus Brissou. Nouvelle injection de 10 cc. de sérum antidiphtérique. Température : 37°6.

Le 6 mars. — L'état général s'améliore lentement. Ganglions cervicaux toujours tuméfiés.

Le 7 mars. — Apparaît, en même temps qu'une légère hyperthermie (38°4), un érythème scarlatiniforme occupant les membres supérieurs et inférieurs et les parties latérales du thorax. Eruption d'ailleurs discrète. Rate un peu volumineuse.

Le 8 mars. — L'éruption pâlit peu à peu. Etat général un peu meilleur.

Le 9 mars. — L'enfant se plaint d'un prurit intense. Très légère desquamation par petites squames furfuracées au lieu de l'érythème.

Le 15 mars. — Tout évolue normalement. La température et l'albumine ont disparu.

... Guérison à la sortie.

Observation IV

(Personnelle)

Recueillie dans le service de la Conception de Marseille.

Paolo S..., 6 ans.

Entre à l'hôpital le quatrième jour de sa maladie pour angine érythémateuse. Injection immédiate de 10 cc. de sérum antidiphtérique. Ensemencement sur sérum.

Le 8 mars. — Etat général bon. Amygdales sont rouges et tuméfiées ; aucun dépôt et aucun exsudat à leur surface. Ganglions non tuméfiés et indolores. Pas d'albumine. Température : 37°7. Pouls : 96.

Le 9. — Examen bactériologique : Bacilles moyens et quelques cocci. Température : 36°8.

Le 12. — La température qui, depuis le 9, était normale, monte brusquement à 38°8. Rien à l'auscultation.

Le 13. — On note un érythème polymorphe siégeant sur les membres inférieurs. On trouve divers éléments, dont quelques-uns sont bulbeux, et la majorité rappelle l'éruption embolique. Pas de signe de Comby et de Koplik.

Le 14. — L'éruption tend à disparaître. Température : 37°8.

Le 16. — Plus traces d'éruption. Le malade va bien.

Guérison sans complication autre.

CONCLUSIONS

Arrivé au terme de notre modeste travail, nous croyons pouvoir présenter les conclusions suivantes :

I. La sérothérapie antidiphtérique peut provoquer chez l'enfant des accidents multiples d'ordre local ou général.

II. L'étude de ces accidents nous a donné l'occasion d'en fixer la fréquence, l'allure symptomatique, en même temps qu'elle nous permettait de préciser les divers éléments de leur diagnostic.

III. La pathogénie des accidents de la sérothérapie antidiphtérique chez l'enfant est encore obscure, aucune théorie ne satisfait complètement l'esprit critique.

A vrai dire, les accidents sériques constituent, en somme, une manifestation diathésique, que ne manifeste qu'incomplètement le terme d'insuffisance hépato-rénale.

IV. Les accidents sériques chez l'enfant sont le plus souvent de peu de gravité.

V. Leur traitement est sans indication très spéciale.

BIBLIOGRAPHIE

Arthus. — Société de Biologie, 1903, p. 817 et 1478.

Arloing. — Action du sérum normal et antidiphtérique sur l'organisme. Lyon Médical, vol. 79 et 80, 1895.

Astros (d'). — La sérothérapie à Marseille. Soc. Méd. hôp., avril 1895.

— Marseille Médical, 1895.

Beclère, Chambon et Ménard. — Etude expérimentale des accidents post-sérothérapiques. Annales Inst. Pasteur, 1896, p. 567-579.

Biggs. — Some exp. upon production and use of diphterie antitoxine. Med. Record, avril 1895.

Bize. — Thèse de Paris, 1898-99.

Behring. — Untersuchungen über das Zustandekommen der diphterie immunitat bei Thieren. Deutsche med. Wochens. 1890, numéro 50.

Chantemesse. — Société médicale des hôpitaux, mai 1901.

Chapin. — Quelques observations sur les effets des injections de sérum de cheval. Méd. Record, novembre 1895.

Dubreilh. — Les exanthèmes sérothérapiques. Congrès de médecine de Bordeaux, 1895, p. 808.

Ewing. — The leucocytosis of diphteria under the influence of serum-therapy. New-York, med. Journal.

Francioni. — La malattia da sero. Lo sperimentale, sept.-oct. 1904.

Gilbert et Toinot. — Traité de médecine et de thérapeutique. Art. Diphtérie.

Galitsis. — Des éruptions qui surviennent au cours des diphtéries traitées par le sérum de Roux. Thèse de Paris, 1903.

Guinon et Rouffilanges. — Un cas d'angine membraneuse, traitée par le sérum de Roux ; mort avec anurie et convulsions. Rev. mens. des mal. de l'enfance, mars 1895.

Grasset. — A propos de l'action des sérums. Journ. de méd. de Paris, 1901.

Hamburger et Moro. — Über die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlischen Blutes nach ser-injection. Wien. Klin. Wochenschr., 1903, numéro 15.

Hartung. — Die Serumexanthème bei diphterie. Jahrbüch für Kinderheilk., 1896, vol. 42, p. 72.

Hutinel. — Les maladies des enfants, 1909, vol. 1, art. Diphtérie.

— Notes sur quelques érythèmes infectieux. Arch. gén. de Méd., oct. 1892.

Lobligeois. — Essai clinique et diagnostique des éruptions scarlatiniformes et scarlatine vraie apparaissant au cours de la diphtérie. Th. Paris, 1902.

Marfan et Le Play. — Recherches sur la pathogénie des accidents sériques. Soc. méd. hôp., 1905, p. 274.

Mussy. — Th. Paris, 1892.

Marfan. — Absence d'anaphylaxie chez l'homme à la suite d'injections répétées de sérum antidiphtérique. Soc. méd. hôp., juillet 1904.

— La scarlatoïde métadiphtérique. Presse Médicale, avril 1905.

Moizard et Perregaux. — 231 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. Soc. méd. des hôp., décembre 1894.

Moizard et Bouchard. — Un cas d'angine non diphtérique traitée par le sérum, suivi de mort. Soc. méd. des hôp., juillet 1895.

Moussous. — De la réalité des accidents sérothérapiques. Rev. mensuelle des mal. de l'enfance, oct. 1895.

Poix. — Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphtérique. Th. Paris, 1896.

Roger. — Exanthèmes sériques. Rapport au Congrès de médecine de Nancy, 1896.

Roux, Martin et Chaillou. — 300 cas de diphtérie traités par le sérum de Roux. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1894.

Thibierge. — Angine diphtérique bénigne traitée par le sérum ; accidents toxiques. Revue des maladies de l'enfance, mai 1895.

Ungauer. — Accidents sériques. Thèse de Paris, 1896.

Variot. — Soc. méd. des hôpit., 1893.

— Les injections du sérum de Marmoreck. Journ. de clin. et thér. infantile, 1896, p. 463.

Wissmann. — The action of the diphteria-antitoxine upon the Kidneys. Méd. Record, sept. 1895.

Zagari et Calabrese. — Ricerche cliniche e experimentale sulla tossina ed anti-tossina diphterica. Riforma medica, t. 1, p. 555.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 2 juillet 1909.
Le Recteur.
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 2 juillet 1909.
Le Doyen.
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !